

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 76

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PROPHYLAXIE
DE LA
FIÈVRE JAUNE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 11 Mars 1944

PAR

GEORGES MACÉ

MÉDECIN AUXILIAIRE DES TROUPES COLONIALES
DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

le 22 Octobre 1916, à Quimper (Finistère)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	{	MM. CARRIEU, <i>professeur, président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		VIDAL, <i>professeur.</i>		
		LAMARQUE, <i>professeur.</i>		
		BOUCOMONT, <i>agrégé.</i>		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, Rue Jardin-Martel, 3

1944

MACÉ (Georges). -

Les différentes étapes de la prophylaxie de la fièvre jaune. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in 8°, 34 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 76).

MACÉ (Georges). -

Les différentes étapes de la prophylaxie de la fièvre jaune. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in 8°, 34 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 76).

MACÉ (Georges). -

Les différentes étapes de la prophylaxie de la fièvre jaune. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in 8°, 34 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 76).

MACÉ (Georges). -

Les différentes étapes de la prophylaxie de la fièvre jaune. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in 8°, 34 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 76).

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 76

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PROPHYLAXIE
DE LA
FIÈVRE JAUNE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 11 Mars 1944

PAR

GEORGES MACÉ

MÉDECIN AUXILIAIRE DES TROUPES COLONIALES

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

le 22 Octobre 1916, à Quimper (Finistère)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MM. CARRIEU, professeur, président.

Examineurs
de la Thèse

VIDAL, professeur.

LAMARQUE, professeur.

BOUCOMONT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA PRESSE

3, Rue Jardin-Martel, 3

1944

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

MM.

Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
	GIRAUD, doyen.
	MASSABUAU, ass.
	LAPEYRE.
	P. DELMAS.
	EUZIERE, doct. hon.
Clinique chirurgicale	BOUDET.
Clinique obstétricale	MARGAROT.
Clinique des maladies mentales et nerveuses ..	ETIENNE.
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1er âge ..	JEANBRAU.
Clinique de dermato-syphiligraphie	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DEJEAN.
Clinique des maladies des voies urinaires	TERRACOL.
Clinique gynécologique	
Clinique ophthalmologique	
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	

Chargés de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIEILLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.

MM.

Chimie	MONNIER, agrégé.	Clinique de la	
Microbiologie ..	CARRERE, agrégé.	tuberculose ..	VIDAL, professeur.
Hist. nat. méd.	HARANT, agrégé.	Pathologie chir..	MOURGUE-
Pharmacologie ..	HARANT, agrégé		MOLINES, agr.
Pathologie méd.	BOUCOMONT, agr.	— — —	TRUC, agrégé.
— — —	BERT, agrégé.	Chir. experim. ..	GUIBAL, agrégé.
Propédeut. méd.	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opér. .	ROUX, agrégé.
Clin. interne ..	PUECH, professeur.	Accouchements ..	CADERAS
Clin. des mal.			DE KERLEAU, agr.
contagieuses ..	JANBON, profes	Stomatologie ..	HOUPERT, docteur en
			médecine.

Agrégés en exercice

MM.

MM.

Médecine	P. RIMBAUD.	Chirurgie	MOURGUE-
— — —	BOUCOMONT.	— — —	MOLINES.
— — —	BERT.	— — —	GUIBAL.
— — —	LAFON, ch. d'agr.	— — —	ROUX.
Chimie	MONNIER.	Urologie	TRUC.
Bactériologie ..	CARRERE.	Accouchements ..	CADERAS
Hist. nat. méd.	HARANT.		DE KERLEAU.



A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de ma reconnaissance.

A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS
LES DOCTEURS LAGARDE ET GUILLEMETEAU

AUX MEDECINS SOUS-LIEUTENANTS
LABUSQUIERE, LAMOU, BERTRAC

en captivité.

A MES CAMARADES
DE L'EQUIPE DE RUGBY DE L'E. S. N.

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE BORDEAUX
ET DE MONTPELLIER

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE ANNEXE DE TOULON
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DE L'ECOLE D'APPLICATION DU PHARO

A MONSIEUR LE MEDECIN-CHEF DE 2° CLASSE
SALEUN

*qui a bien voulu nous inspirer ce sujet
et nous prodiguer ses conseils.*

A MONSIEUR LE MEDECIN-INSPECTEUR MERCIER
DIRECTEUR DE L'ECOLE D'APPLICATION
DU SERVICE DE SANTÉ DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1914-1918 ET 1939-1940

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

*qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A MON JURY DE THESE

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PROPHYLAXIE DE LA FIEVRE JAUNE

La Fièvre Jaune nous est connue depuis la découverte du Nouveau Monde; elle sévissait en l'état endémique en Amérique Centrale, mais la zone des épidémies était beaucoup plus étendue, vers le Nord et vers le Sud. Lors de la conquête du Mexique, elle causa de grands ravages parmi les Européens, et c'est de cette époque que date la description véridique de la maladie.

Plus tard, au XIX^e siècle, la région d'endémicité gagna le Brésil. Entre temps, la Fièvre Jaune aura fait son apparition dans le monde occidental. Les grands ports d'Italie, de France, et surtout d'Espagne, connaîtront ces épidémies, mais c'est surtout l'Afrique qui sera atteinte et deviendra un nouveau foyer endémique. Il semble que la maladie ait été importée là par les négriers, faisant le commerce d'esclaves entre les deux continents.

A l'heure actuelle, l'Amérique a réussi à éliminer à peu près complètement de chez elle, grâce à des mesures prophylactiques, cette maladie qui causait de grands ravages, mais, dans certaines régions de l'Afrique Occidentale et Equatoriale, on continue à trouver des foyers endémiques, qui sont à l'origine de petites épidémies, et contre lesquels les nations intéressées ont engagé une lutte sans merci.

LUTTE CONTRE LA FIEVRE JAUNE

La Fièvre Jaune est une maladie due à un ultra-virus et inoculée à l'homme par la piqure d'un moustique, le *stegomya fasciata*. La découverte du vecteur d'abord, puis l'isolement de l'ultra-virus et son inoculation expérimentale à des animaux de laboratoire sont les grandes étapes qui fourniront au médecin des armes efficaces contre le fléau.

PREMIÈRE ÉTAPE

Découverte du vecteur

Avant que soit découvert le rôle du moustique, on attribuait la maladie à des « miasmes méphitiques », naissant au bord des marais, favorisés par un air très chaud et disséminés par le vent. Pourtant, certaines notions étaient déjà acquises. On savait que la maladie se transmet plus facilement la nuit que le jour, qu'elle est favorisée par le voisinage de la côte ou des marécages, par la chaleur et par une mauvaise hygiène.

En période d'épidémie, on conseillait aux habitants des villes de la côte d'aller respirer un air plus pur dans les montagnes, d'éviter de se tenir sous le vent des épidémies. *Quarantaine, désinfection et soins d'hygiène générale*, telles étaient les bases d'une prophylaxie qui, bien que n'ayant pas encore d'assises solides, semble avoir donné parfois quelques résultats appréciables.

La découverte du moustique comme vecteur de la maladie va transformer le problème. Déjà, en 1848, J. Nott avait proclamé la non contagiosité de la Fièvre Jaune et conclu à la transmission du virus par un insecte. Cinq ans plus tard, Daniel de Beauperrhuus incriminait une espèce du Diptère, caractérisée par ses pattes tachetées. En 1883, Finlay émettait l'hypothèse du *moustique vecteur*, mais ses observations judicieuses n'étaient pas retenues, faute de preuves.

En 1900, une Commission Américaine, comprenant MM. Reed, Carroll, Agramonte et Lazear, est convoquée à La Havane, centre endémique très important. Ces savants vont établir définitivement que la Fièvre Jaune est due à un organisme vivant, filtrable, qu'ils ne peuvent isoler, et propagé exclusivement par la piqure d'un moustique voisin des Culicinés, l'*Ædes Aegypti*. Ils établissent que ce moustique n'est infestant que s'il a piqué un malade au cours des trois premiers jours de sa maladie, et après avoir subi lui-même une période d'incubation de douze jours (H.-R. Carter, en 1898, avait déjà remarqué qu'entre les premiers cas de Fièvre Jaune, apparaissant dans une ville, et les seconds, s'écoulait un laps de temps de deux à trois semaines).

Ils montrent l'influence très grande de la température sur l'évolution et la vie de l'insecte, expliquant ainsi la

répartition géographique de la Fièvre Jaune, les régions d'endémie étant celles où le moustique trouve des conditions de température suffisante pour lui permettre d'y vivre en permanence, et les régions d'épidémies étant celles où le moustique ne vit que saisonnièrement.

L'aire stégomyenne, selon Théobald, s'étend entre les 43^{es} parallèles Nord et Sud. Les régions où règne la Fièvre Jaune sont limitées par rapport à l'aire stégomyenne. Ceci est dû aux variations de climat, mais aussi à ce que l'affection n'a jamais pénétré dans certaines régions telles que l'Asie, où elle risquerait de prendre de l'extension. La prophylaxie devra s'exercer rigoureusement pour éviter la propagation du virus dans ces régions.

En 1901, une Commission Française, composée de Marchoux, Salimbeni et Simond, est envoyée à Rio-de-Janeiro, où sévissait une épidémie, pour étudier sur place la lutte contre la Fièvre Jaune. Cette Commission va confirmer les travaux des Américains. Les Français vont montrer les propriétés préventives et curatives du sérum de convalescent; ils étudient les mœurs du *stegomya fasciata*, l'accouplement, la piqûre, la ponte, l'éclosion, l'évolution des larves. Ils montrent la grosse influence de la température sur ces divers stades, et étudient les moyens de lutter contre le moustique.

Ces travaux servent de base, alors, à la prophylaxie; elle consistera d'abord à lutter contre les larves et les insectes adultes.

1° *Chasse aux larves.* — Surveiller les dépôts d'eau, en se rappelant que la larve peut vivre dans de l'eau claire ou dans de l'eau souillée. Eviter les petits récipients qui traînent autour des maisons, supprimer les bassins inutiles,

préserver par des grillages les cuves à eau. Le Docteur Marchoux a inventé un piège à larves, consistant en dépôts d'eau destinés à attirer les moustiques qui viendraient y déposer leurs œufs et que l'on pourrait ensuite détruire avant que les larves aient subi leur évolution.

2° *Lutte contre le moustique.* — La destruction des *Stegomyas* est facilitée par le fait que c'est un moustique domestique, vivant de préférence dans les maisons. On pourra donc les chasser dans les habitations; c'est là que se tiennent en général les femelles infectées. On se servira d'anhydride sulfureux, de fumées toxiques (pyrèthre).

On protégera les ouvertures des maisons par des toiles métalliques, les lits par des moustiquaires.

L'homme malade sera isolé dans une cage à grillages métalliques, pendant les premiers jours de la maladie, c'est-à-dire tant qu'il risque d'infecter des moustiques.

Dans les régions non atteintes, mais où vivent des *Stegomyas*, la police sanitaire surveillera le trafic terrestre, maritime et aérien; cette surveillance ne vise que l'homme et le moustique; à bord d'un navire venant d'une région atteinte par la maladie, on devra procéder à la destruction des moustiques. Les passagers qui, treize jours après avoir quitté la zone dangereuse, n'auront présenté aucun symptôme fébrile, cesseront d'être suspects. Les suspects seront isolés, à l'abri des moustiques.

RESULTATS DE CETTE PROPHYLAXIE

La découverte du rôle du *Stegomya* dans la transmission de la Fièvre Jaune eut des résultats retentissants dans la lutte contre cette maladie; résultats confirmés par le succès de Gorgas, alors fonctionnaire du Service d'Hygiène de La Havanne, qui réussit à faire disparaître la maladie de la ville. C'est sept mois seulement après le début de sa campagne sanitaire contre les moustiques qu'a été constaté, dans cette ville, en septembre 1901, le dernier cas de Fièvre Jaune. A Rio-de-Janeiro, où travaillait la Commission Française, on obtint un succès identique. A Panama, centre où l'endémie sévissait depuis des siècles, le percement du canal pouvait faire craindre une extension de l'affection en Asie, mais une campagne sanitaire très stricte réussit encore à faire disparaître la Fièvre Jaune dans la région.

Ces remarquables succès de la médecine préventive ont permis d'envisager l'élimination absolue de cette maladie dans le monde. En 1916, l'*International Health Board*, de la Fondation Rockefeller, s'est attaché à ce problème et a réussi, au bout d'un certain nombre d'années, à éliminer à peu près complètement cette maladie d'Amérique. Mais de nombreux foyers persistent en Afrique Occidentale, et, plus récemment, on en a mis en évidence en Afrique Equatoriale. Dans ces pays, la maladie, au lieu de s'attaquer à

de grandes agglomérations, a de multiples foyers disséminés à travers les petits villages de la brousse, foyers d'endémie d'où peuvent partir de grandes épidémies. Ici, la lutte contre les moustiques, tout en conservant son importance, s'est avérée très difficile et insuffisante pour juguler le fléau. Il fallait trouver d'autres moyens de lutte. L'isolement du virus va devenir la base d'une nouvelle méthode de combat, qui ne cesse de faire des progrès et qui, il est permis de l'espérer, arrivera à anéantir totalement la maladie.

DEUXIÈME ÉTAPE

Dès que l'on a découvert le vecteur de la Fièvre Jaune, on a pensé à mettre en évidence le virus. Marchoux, à Rio-de-Janeiro, avait observé que le *Stegomya* était fréquemment parasité par des champignons, par des levures, par des levures, par des sporozoaires, mais il dut se convaincre qu'aucun de ces parasites n'avait de rapports avec la Fièvre Jaune, et, de même que la Commission Américaine, il concluait à l'existence de virus filtrants. Auparavant, en 1897, Sanarelli avait isolé le *bacillus ictéroïdes*, qui fut considéré par de nombreuses compétences comme la véritable cause de la maladie, jusqu'à ce que la Commission Reeds, en 1900, en prouve l'inexactitude.

En 1918, Noguchi, collaborant avec la Commission de la Fièvre Jaune, de l'International Health Board, de l'Institut Rockefeller, isola le *leptospira ictoroïde*, qu'il crut retrouver par la suite dans de nombreux cas de Fièvre Jaune. La découverte de Noguchi a suscité, assez tardivement il est vrai, tant elle paraissait fondée, des recherches de con-

trôle. Ce sont tout d'abord les médecins de l'Afrique Occidentale Française et de l'Afrique Equatoriale Française qui se sont mis à l'œuvre. « Malgré de nombreux examens pratiqués à tous les stades de la maladie — dit Lasnet — il n'a pas été possible de déceler la présence de *Leptospira icteroïdes* ». Cette théorie est aujourd'hui abandonnée. D'ailleurs, en 1928, Noguchi, lui-même, déclarait à Lasnet que l'on ne devait plus compter avec le *Leptospira* dans la Fièvre Jaune d'Afrique.

On est donc ramené à la notion du virus filtrant, qui était née avec la Commission Américaine et Française, en 1901, et à laquelle A. Stokes, H.-H. Bauer et N.-P. Hudson, en 1927, ont apporté une confirmation définitive, en transmettant la maladie au macaque, par des injections de sérum virulent filtré. Jusqu'alors, le cadre des expériences était assez restreint, car on ne connaissait pas d'animal sensible à la Fièvre Jaune, et l'on ne pouvait étudier la maladie que sur l'homme. Des filiales de la *Fondation Yellow Fever Commission* avaient été établies dans les diverses régions d'endémicité, au Brésil, en Afrique, pour étudier sur place la maladie; ces filiales devaient d'ailleurs être remplacées, par la suite, en raison des risques d'épidémies qu'elles faisaient courir à la population, par le *Yellow Fever Laboratory*, au *Rockefeller Institute* à New-York. C'est à la Mission constituée par la *Rockefeller Foundation*, à Lagos, que fut faite une découverte qui devait ouvrir bien des horizons aux médecins intéressés par la lutte antiamarile. Des singes étaient parvenus au Laboratoire au moment où une épidémie de Fièvre Jaune sévissait aux environs de la ville. Le 26 mai 1927, deux *Macacus Sinicus*, auxquels avaient été injectés 10 cc. de sang, prélevés sur des hommes atteints de Fièvre Jaune, tombaient

malades à leur tour et mouraient après huit et dix jours, en présentant les signes cliniques et anatomo-pathologiques du typhus amaril. Les expériences, poursuivies alors, montrèrent que seules quelques rares variétés de macaques étaient sensibles à la maladie, le plus sensible étant le *Macacus Rhesus*. Stokes ne réussit pas à inoculer le chimpanzé, sur lequel Marchoux, en 1906, puis W. Thomas, l'année suivante, croyaient avoir réussi à reproduire la maladie.

La découverte de Stokes permit d'étudier le virus amaril.

En 1927, isolement de la *souche française*, de virus, à l'Institut Pasteur de Dakar.

Le sang des jaunes ne contient le virus que pendant les trois premiers jours de la maladie, et après la mort il n'est décelable ni dans le sang ni dans les viscères. Par contre, chez le singe sensible, il persiste dans le sang et viscères, même après la mort. Sellards, Mathis et Laigret, peu après la publication de Stokes, confirmèrent ses travaux. Mais le singe était un animal de laboratoire peu commode, encombrant et coûteux, et une nouvelle étape allait être franchie avec la découverte de Max Theiler, qui montra que le virus était inoculable à la souris blanche par voie intracérébrale, montrant également la curieuse adaptation du virus qui, viscérotrope chez l'homme et le singe, devient neurotrope chez la souris; on se servira de cet animal pour faire le diagnostic de certitude de la maladie, dans les cas frustes, et le diagnostic rétrospectif.

1° *Diagnostic de certitude*: se pratique par la méthode de l'inoculation cérébrale à la souris. Ce procédé est basé sur la recherche du virus qui doit être présent dans le sérum du malade pendant les premiers jours de la maladie. Ce sérum est inoculé dans le cerveau de six souris blanches,

S'il renferme un virus amaril, on voit, au bout d'une certaine période, neuf à vingt jours environ, certains animaux tomber malades. Si on laisse la maladie évoluer, ils meurent sans paralysie nette. On prélève le cerveau avant la mort et on l'inocule à un deuxième lot de souris; la période d'incubation se raccourcit. Au troisième ou quatrième passage, les paralysies typiques apparaissent. La période d'incubation est alors de cinq à sept jours, le virus est adapté. On l'identifie ensuite par des essais de neutralisation en présence de sérum immuns.

2° *Le diagnostic rétrospectif* de la maladie se fait à l'aide du test de séro-protection de Theiler. Nous savons qu'une atteinte de Fièvre Jaune immunise contre une atteinte ultérieure le sujet qui a su y résister, grâce à la naissance d'anticorps qui se sont formés dans son sérum. Theiler fait trois suspensions de virus amaril à des dilutions connues ($1/100^e$, $1/1.000^e$, $1/10.000^e$) et à chacune de ces suspensions il ajoute une quantité fixe de sérum du sujet chez lequel il veut dépister une atteinte amarile plus ou moins ancienne. Il inocule deux souris pour chacun des sérums obtenus. Si toutes les souris meurent, c'est que le sujet n'est pas immunisé, et que, par conséquent, il n'a jamais eu la Fièvre Jaune. Si les souris inoculées avec la suspension de virus à $1/10.000^e$ résistent, il y a une protection faible. Si les souris inoculées avec la suspension à $1/1.000^e$ résistent également, il y a protection forte. Enfin, si toutes les souris résistent, il y a une protection très forte, prouvant que le sujet a été en contact avec le virus amaril.

Diverses expériences ont réussi à éliminer les maladies pouvant donner une immunité croisée avec la Fièvre Jaune et la spécificité du test de Theiler a été ainsi démontrée,

Dans le diagnostic rétrospectif de la maladie, le médecin est encore aidé par l'examen anatomo-pathologique des organes, particulièrement du foie, prélevés chez un sujet mort d'une fièvre suspecte. Cette étude, particulièrement bien mise au point par M. Bablet, de l'Institut Pasteur de Paris, est le complément indispensable des épreuves de laboratoire, permettant de faire le diagnostic *post mortem* de la maladie.

Quelle devra donc être la conduite du médecin appelé auprès d'un fébricitant, chez lequel il suspecte une atteinte amarile? Il recueille environ 10 cc. de sang qu'il place aussitôt à une basse température, pour l'envoyer au laboratoire. Ce prélèvement, échantillon I, doit être fait autant que possible dans les trois premiers jours de la maladie. Par la suite, si le malade meurt, il pratique l'autopsie : prélèvement d'un morceau de foie destiné à l'examen anatomo-pathologique.

Si le malade guérit, le médecin fait, un mois après défervescence, un nouveau prélèvement de sang, échantillon II, qu'il envoie encore au laboratoire.

Le laboratoire pratique les examens suivants :

Echantillon I. — a) Test de séro-protection, pour la recherche des anticorps. Réponse au bout d'une quinzaine de jours;

b) Inoculation à la souris, pour isoler le virus. Réponse au bout de trois semaines à un mois et demi.

Si le test de séro-protection est fortement positif, on peut nier l'origine amarile. S'il est négatif ou faiblement positif, le doute subsiste et il faut attendre le résultat de l'inoculation à la souris,

Si l'inoculation est positive, la Fièvre Jaune est en cause.

Si l'inoculation est négative avec un test de Theiler, on base le diagnostic sur :

1° *Examen anatomopathologique* si le malade a succombé ;

2° Sur *l'échantillon II*, prélevé en cours de convalescence, et qui doit être fortement positif si la Fièvre Jaune était en cause.

La prophylaxie de la maladie a tiré des bénéfices inappréciables de ces recherches de laboratoire.

Le test de Theiler permet de rechercher la date des dernières épidémies, suivant l'âge des sujets immunisés. Il a permis de localiser des zones d'endémie, là où cliniquement la maladie n'avait pas été décelée.

Ainsi, en Afrique Equatoriale Française, le test s'étant montré positif en de nombreux endroits, on put conclure à l'existence de la Fièvre Jaune dans ces régions, sans que des épidémies massives ou des cas cliniques très caractéristiques se soient montrés. En effet, en Afrique Equatoriale Française, les aspects cliniques de la Fièvre jaune sont assez spéciaux, passant facilement inaperçus, particulièrement chez les noirs, où elle évolue sous forme de « grippe ». Ces zones, dites « silencieuses », n'en sont pas moins des régions d'endémie, d'où le virus risque de rayonner et d'apporter au loin de redoutables épidémies. Les résultats du test de Theiler, en Afrique Equatoriale Française, furent d'ailleurs confirmés plus tard par MM. Saleun et Ceccaldi, qui réussirent à isoler, dans cette région « silencieuse », le 18 avril 1937, un virus amaril authentique (souche Saleun-Ceccaldi).

Ainsi, grâce à des recherches de laboratoire, les médecins

ont des moyens relativement faciles pour diagnostiquer les cas suspects, pour découvrir les foyers d'endémie, grâce à quoi pourront être mis en branle les moyens déjà vus pour lutter contre le péril d'une épidémie massive. Une autre arme, encore plus efficace, nous est offerte dans cette lutte par la vaccination, qui, avant de parvenir à son degré actuel de perfection, a parcouru plusieurs étapes que nous allons essayer de rappeler brièvement ici.

PREVENTION CONTRE LA FIEVRE JAUNE IMMUNITE

I. — SÉRUM

La Commission Française de Rio-de-Janeiro avait déjà mis en évidence l'action préventive du sérum de convalescent contre la maladie. Mais cette immunité passive était de courte durée. M. Theiler et A.-W. Sellars ont montré qu'elle n'excédait pas quatre mois.

II. — VACCINATION

Il fallait donc chercher, pour obtenir une immunité durable, à créer une immunité active; mais le virus tué ne vaccine pas, et le virus vivant était trop dangereux pour être expérimenté sur l'homme, qui resta pendant longtemps le seul animal d'expérience. La découverte du singe comme animal sensible au virus permit d'accélérer les recherches.

E. Hindle a réalisé, le premier, à Londres, la vaccination du singe et a appliqué ce procédé à la protection de l'homme. Il utilisait un vaccin formolé et un vaccin phéniqué.

Puis, Pettit et Stefanopoulo, essayèrent le virus atténué du foie du singe, mort de Fièvre Jaune, et l'anavirus.

Mais c'est encore Max Theiler qui fit, en 1930, de façon inattendue, la constatation grâce à laquelle on a pu employer le virus vivant comme vaccin chez l'homme. L'inoculation de ce virus dans le cerveau de la souris est arrivée, après six à sept jours d'incubation, à provoquer une encéphalite. Celle-ci se manifeste par la paralysie du train postérieur. On reproduit indéfiniment la maladie par passages intracérébraux, de souris à souris; elle est toujours mortelle.

M. Theiler cherchait simplement un animal de laboratoire plus commode que le singe. Mais il s'aperçut, en voulant repasser la maladie de la souris au singe, que le virus avait perdu son pouvoir pathogène pour le singe, tout en conservant ses propriétés antigéniques; le singe était immunisé, après avoir fait une affection inapparente. Ce virus modifié fut aussitôt utilisé pour vacciner l'homme. Deux méthodes furent utilisées: la séro-vaccination et la vaccination directe, sans sérum.

A) Séro-vaccination

Cette méthode consiste à injecter du sérum protecteur, puis du virus; s'il y a excès de sérum, le virus est entièrement détruit; s'il y a fort un fort excès de virus, la maladie se manifeste. Il faut donc que le virus soit légèrement en excès pour donner une infection faible, mais suffisante pour créer l'immunité. Cette vaccination, pratiquée auparavant chez les singes avec du virus normal, devint possible chez l'homme avec du virus modifié. Sawyer, Kitchen

et Lloyd, injectaient 35 à 40 cc. de sérum d'un homme guéri, en injection sous-cutanée, puis 6 à 8 heures plus tard une suspension de matière cérébrale de souris.

Pour économiser le sérum protecteur humain, Finlay proposa l'injection intradermique, qui nécessitait des quantités moins importantes. Puis, Pettit et Stephanopoulo remplacèrent le sérum protecteur humain par du sérum protecteur animal, à pouvoir neutralisant égal et même supérieur à celui des individus guéris.

Mais, ce qui garantit l'inocuité de la méthode, c'est non pas l'injection préalable de sérum, mais l'atténuation du virus. On fut donc amené à supprimer le sérum pour obtenir une méthode plus simple et plus commode.

B) *Vaccination sans sérum*

1) Sellards et Laigret se servaient de cerveaux prélevés sur des souris, broyés dans de l'eau physiologique, et centrifugés, pour enlever les gros fragments. Le liquide surnageant fut inoculé, sans autre préparation, à des déments et des paralytiques justiciables de la pyrétothérapie. Les essais montrèrent des résultats inégaux et certaines manifestations ayant paru être la conséquence de l'irrégularité de la teneur en virus des suspensions, la méthode fut modifiée par vieillissement des cerveaux, dessiccation et titrage de leur virulence.

L'inoculation du vaccin à l'homme se fit en plusieurs fois, en commençant par des quantités très faibles, progressivement augmentées. C'est le procédé de vaccination en trois temps, qui a été l'objet d'applications étendues dans les colonies françaises de l'Ouest Africain. Entre chaque

vaccination, on laissait écouler un laps de temps de vingt jours. Ce procédé nécessitait donc un délai de quarante jours, ce qui, malgré les bons résultats de la méthode, constituait un inconvénient sérieux.

2) Nicolle et Laigret vont alors s'inspirer de la technique de Ramon, qui montrait que l'on pouvait injecter cent et mille doses mortelles de toxine, à condition de les enrober dans un excipient qui retarde leur diffusion dans l'organisme. Cette méthode peut également être appliquée aux virus. Pour le vaccin amaril, c'est l'enrobage dans le jaune d'œuf qui a été retenu. Ce vaccin a donné de bons résultats.

Certains auteurs ont reproché au virus de l'encéphale de souris d'être à la base des accidents nerveux, d'ailleurs très rares, provoqués par la vaccination de Laigret, et ont recherché une autre méthode.

3) Lloyd, Theiler et Ricci ont cultivé le virus (non passé par les souris) dans le liquide de Tyrode, contenant des fragments de tissu embryonnaires, et ont constaté qu'après un certain nombre de repiquages sa virulence était atténuée. Il pouvait la reprendre après quelques passages sur les animaux à l'aide du virus ainsi atténué, ils ont fait des essais de séro-vaccination. Ce sont les « vaccins de culture » employés par les Anglais.

4) Enfin, une méthode nouvelle de vaccination a été conçue et mise au point, en 1938, à l'Institut Pasteur de Dakar, par MM. Peltier, Durieux, Jonchère et Arquié. La technique de préparation de ce vaccin diffère peu de celle de Laigret, mais l'inoculation se fait par scarifications, associée ou non à la vaccination Jénérienne. Cette méthode de

vaccination, très pratique, a permis la vaccination en masse des indigènes de nos possessions d'Afrique.

La limite d'utilisation de ce vaccin est de deux mois, à compter de la date d'expédition. Il résiste pendant un temps assez prolongé à la température atmosphérique. Les contre-indications sont les mêmes que celles de la vaccination par injections sous-cutanées.

Les réactions vaccinales sont rares et sans gravité, et se trouvent à peu près uniquement chez les blancs, surtout parmi les sujets usés ou tarés.

L'expérimentation a permis de fixer à deux ans la durée de l'immunité conférée. Les recherches récentes ont permis de voir que c'est un minimum qui, pratiquement, est largement dépassé. La preuve en est fournie par les chiffres suivants, donnés par l'Institut Pasteur de Dakar qui, ayant effectué des contrôles chez un grand nombre de sujets ainsi vaccinés, trouve, après deux ans, un taux d'immunité positif de 86,9 % et fortement positif de 81,8 %, et après quatre ans un taux d'immunité positif de 86,6 % et fortement positif de 80 %.

L'efficacité de la vaccination antiamarile et son innocuité ayant été démontrés, le Gouvernement français a pris l'heureuse initiative d'en faire bénéficier toutes nos possessions où la Fièvre Jaune était à redouter, par des décrets rendant obligatoire la vaccination.

— Un arrêté interministériel, pris en date du 10 septembre 1941 (*Bulletin Officiel des Secrétariats d'Etat à la Guerre, à l'Aviation et aux Colonies*) rend la vaccination antiamarile « désormais obligatoire pour le personnel européen et indigène relevant du Département de la Guerre, en service en Afrique Occidentale Française ».

— D'autre part, un arrêté ministériel, en date du 10 décembre 1941, prescrit l'obligation de la vaccination antiamarile par scarification, pour toute la population civile, européenne et indigène de l'Afrique Occidentale Française.

-- Par ailleurs, nous rappelons qu'un arrêté du 14 septembre 1938 restreignait les mesures prises en temps d'épidémie, en faveur des individus possédant un test de Theiler fortement positif, contrôlé par l'Institut Pasteur de Dakar; ces individus, devaient toutefois se soumettre aux règles d'hygiène édictées, surtout celles visant la lutte contre l'agent vecteur adulte ou larvaire, et son transport possible.

En effet, en période d'épidémie, des mesures très sévères de prophylaxie sont prises, grâce auxquelles on arrive à limiter l'extension de la maladie.

— Signalons encore quelques mesures générales, prises dans nos possessions à endémie amarile, telles que la déclaration obligatoire de la maladie (déclaration n° 10), la création d'une police maritime et aérienne, destinée à empêcher l'apport extérieur de l'affection, et la création de groupes mobiles de prophylaxie contre la Fièvre Jaune, dans nos possessions d'Afrique, groupant des médecins et des infirmiers spécialisés dans la lutte antiamarile, chargés de parcourir la brousse pour dépister les foyers endémiques et mettre aussitôt en œuvre les ressources de la prophylaxie. —

CONCLUSION

Nous avons, au cours de cet exposé, que des nécessités indépendantes de notre volonté ont rendu incomplet et bien hâtif, tenté de rassembler les bases de la prophylaxie de la Fièvre Jaune, soit la lutte contre le moustique, le dépistage de la maladie, et la vaccination, en montrant les étapes suivies pour arriver à l'état de nos connaissances actuelles. De nombreux savants ont succombé à la maladie contre laquelle ils s'efforçaient de nous préserver. Nous ne les citerons pas, la liste serait longue, et, devant le sacrifice commun, les plus obscurs, comme les plus célèbres, ont droit au même hommage. Mais, tant de patientes recherches, et tant d'abnégation n'auront pas été inutiles. Ils auront contribué à faire reculer, pas à pas, un fléau qui dévastait d'immenses territoires, y rendant la pénétration impossible. Déjà, en Amérique, la maladie paraît à peu près éliminée, il est permis d'espérer que, grâce aux mesures prophylactiques et à une hygiène bien comprise, nous obtiendrons, dans un avenir très proche, les mêmes résultats en Afrique. La Fièvre Jaune aura vécu,

BIBLIOGRAPHIE

- PETIT (Auguste). — Le virus amaril. *Biologie Médicale*, 1929.
- LAIGRET (Jean). — Vaccination contre la Fièvre Jaune. *Annales de Médecine* (octobre 1937).
- SIMOND (P.-L.). — Propagation et Prophylaxie de la Fièvre Jaune.
- MARCHOUX, SIMOND, SALIMBENI. — La Fièvre Jaune, rapport de la Mission Française.
- Anonyme. — Société des Nations. *Rapport épidémiologique mensuel de la Section d'Hygiène*, 7^e année, n° 2.
- DEZEST. — Le fonctionnement d'un groupe mobile de prophylaxie contre la Fièvre Jaune. *Médecine Tropicale*, mars 1942.
- SALEUN-CECCALDI. — *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, juin 1936, janvier 1937, mai 1938.
- LAIGRET. — Proposition pour la profection de l'Afrique du Nord contre l'importation de la Fièvre Jaune. *Tunisie Médicale*, 1936.
- PELTIER (M.). — L'atténuation des mesures quarantenaires antiamariles en faveur des vaccinés ayant un test de protection fortement positif. *Office International d'Hygiène publique*, novembre 1938,

SELLARDS. — La lutte contre la Fièvre Jaune. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, janvier 1928.

VAN CAMPENHONT. — Considérations relatives à la Fièvre Jaune au Congo Belge. *Office International d'Hygiène*, décembre 1936.

BABLET. — *Annales de l'Institut Pasteur*.

BÉRANGER-FÉRAUD. — La Fièvre Jaune.

Nous remercions, en terminant, Les Fiches du Monde Médical qui ont mis à notre disposition une bibliographie très complète et ont été pour nous une précieuse source d'informations.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

Les différentes étapes de la prophylaxie de la Fièvre Jaune,

par Georges MACE.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 9 mars 1944.

Le Professeur,
CARRIEU.

Vu:

Montpellier, le 10 mars 1944.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 11 mars 1944.

Le Recteur,
BOUSSAGOL.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

